

Die spasmolytische Wirksamkeit
eines intravenös applizierten
Anticholinergikums (SCH 1000),
gemessen an der Motilität
des Rektosigmoids.

von
Richard Walzel
aus Breslau

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. L. Demling)

Die spasmolytische Wirksamkeit eines intravenös applizierten
Anticholinergikums (SCH 1000), gemessen an der Motilität des
Rektosigmoids.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Richard Walzel
aus Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof.Dr.Dr. H. Pauly

Referent: Prof.Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 31.10.1972



I n h a l t

Einleitung	1
Methodik	4
Ergebnisse	8
Zusammenfassung der Ergebnisse	15
Diskussion	16
Zusammenfassung	20
Literaturnachweis	21



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548410_0087

E i n l e i t u n g

Durch vegetative Pharmaka kann an den Erfolgsorganen, wie glatte Muskulatur und Drüsen, eine Erregung bzw. Hemmung des autonomen Systems erreicht werden. Entsprechend der Überträgersubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin, die im Bereich der Synapsen freigesetzt werden, werden cholinerge, adrenerge und neuerdings auch serotoninerge Nerven unterschieden. Wie man von cholinergen und adrenergen Nerven spricht, so dienen die Ausdrücke cholinerg und adrenerg auch zur Charaktersisierung von Wirkstoffen. Eine cholinerge Verbindung wirkt wie eine Acetylcholinfreisetzung an den Synapsen, entsprechend bei adrenergen Substanzen (14).

Die cholinerge Übertragung kann mit Atropin (Tropasäure-Tropinester) und Hyoscin unterbrochen werden. Beide Substanzen hemmen die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten oder injizierten Acetylcholins durch kompetitiven Antagonismus. Die Rezeptoren werden dabei nicht erregt, eine Wirkung unterbleibt also. Ebenso wird die Wirkung von anderen Parasympathomimetika auf die entsprechenden Organe, wie Drüsen, Herz und glatte Muskulatur, vermindert oder aufgehoben (15).

Engelhardt und Wick (10,11) haben in ihren Untersuchungen (1957,1960) gezeigt, daß durch Einführung geeigneter quaternisierender Radikale in das Atropin-Molekül Verbindungen erhalten werden, die sich durch einen großen "Abstand" der spasmolytischen Hauptwirkung von den unerwünschten atropinähnlichen Nebenwirkungen auszeichnen. Eine ähnliche Differenzierung ihrer Wirkungen zeigen die spasmolytisch wirkenden basisch substituierten

SCH 1000 hemmt die Magensäureproduktion mehr, die Speichelsekretion weniger als Atropin (7).

In dieser Arbeit soll der Einfluß von intravenös verabreichtem SCH 1000 auf die Motilität des Dickdarms untersucht werden.

M e t h o d i k

Die Untersuchung wurde an elf Probanden (Klinikpatienten) mit einem Durchschnittsalter von 39,5 Jahren durchgeführt. Der jüngste Proband war 22 Jahre, der älteste 53 Jahre.

Die Wirkung von SCH 1000 auf die Darmmotilität wurde durch intraluminale Manometrie gemessen (3,18). Mittels eines Rektoskops wurde dem Probanden eine Drucksonde in das Rektum und den unteren Teil des Colon sigmoideum eingeführt. Die Sonde bestand aus zwei miteinander verbundenen wassergefüllten Courmand-Kathetern, mit der lichten Weite von 1 mm. An deren 10 cm voneinander entfernt liegenden Enden waren je ein kleiner, ebenfalls mit Wasser gefüllter Gummiballon mit einem Durchmesser von 8 mm befestigt. Die Meßpunkte lagen 15 bis 25 cm (1. Sonde) und 10 bis 15 cm (2. Meßsonde) oberhalb des Anus.

Ungefähr eine Stunde vor Beginn der Ruhemessung erhielten die Probanden einen Reinigungseinlauf mit Fleetscher Lösung (16 g NaH_2PO_4 , 6 g Na_2HPO_4 , 100 g Aqua demin.).

Die Registrierungen der Druckschwankungen erfolgte über ein Statham-Druckwandlerelement und ein Hellige-Elektromanometer auf einen Linienschreiber mit einer Papiergeschwindigkeit von 1 cm/min.

Abbildung 2 zeigt den zeitlichen Versuchsablauf.

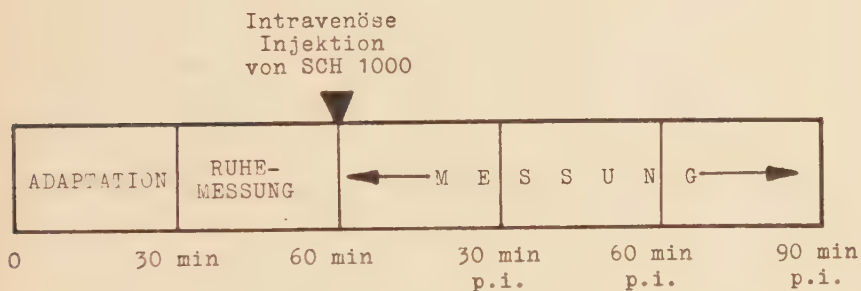


Abb. 2

Nach Einführung der Sonde wurde nach 30-minütiger Adaptation eine 30 Minuten dauernde Ruhemessung vorgenommen. Nach Injektion von SCH 1000 (in Cubitalvenen) erfolgte eine weitere eineinhalbstündige Registrierung. Der Proband wurde angehalten, sich nicht zu bewegen oder zu sprechen und gleichmäßig zu atmen. Durch äußere Störungen oder Husten hervorgerufene Ausschläge wurden gekennzeichnet und bei der Auswertung berücksichtigt. Die Meßkurven wurden in 30-Minuten-Perioden eingeteilt (3). Es wurden pro Proband an jeweils drei aufeinanderfolgenden Tagen Messungen vorgenommen. Die Auswertung der Meßkurven erfolgte nach folgenden Para-

metern:

1. Amplitudenzahl:

Summe der Fußpunkte der Meßwellen in 30 Minuten dividiert durch zwei. Wellen von weniger als 1 mm Hg (durch Atembewegung und Herzaktion verursacht) wurden nicht berechnet. Artefizielle Ausschläge wurden berücksichtigt.

2. Mittlere Amplitudenhöhe:

Durchschnittliche Höhe der Druckwellen in mm Hg.

3. Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit:

(30 min = 100 %) Prozentuale Gesamtdauer aller in 30 Minuten registrierten Wellen.

4. Durchschnittliche Wellendauer:

Summe der Dauer aller in 30 Minuten auftretenden Wellen dividiert durch die Wellenzahl.

5. Motilitätsindex:

Aktivitätsdauer multipliziert mit mittlerer Amplitude. Der Motilitätsindex stellt ein Maß für die Intensität der Darmmotilität dar. Er entspricht in etwa dem Integral der Meßkurve (3,18).

Die Werte der Amplitudenzahl, der mittleren Amplitudenhöhe, der Aktivitätsdauer und des Motilitätsindex der Ruhemessung (30 Min.) wurden mit den entsprechenden Parametern der drei 30-Minuten-Perioden nach Gabe der Charge verglichen.

Auswertungsmethodik

Für die Parameter Amplitudenzahl und Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit wurden Mittelwerte und Standardabweichungen aus den Rohdaten berechnet. Beim Parameter Motilitätsindex wurde die Transformation $\sqrt[4]{X+1}$ zur Normalisierung der Verteilung angewendet, mit diesen Werten Mittelwert und Standardabweichung berechnet und Mittelwert und einfache Streuungsgrenzen rücktransformiert. Bei der mittleren Amplitudenhöhe wurden Mittelwerte und Standardabweichung mittels logarithmisch transformierter Rohdaten berechnet. Es wurden die rücktransformierten Mittelwerte und einfache Streuungsgrenzen angegeben. Bei jedem Parameter wurde die Wirkung der Chargen getrennt nach dem parameterfreien Friedman-Test bestimmt (16).

Ergebnisse

I. Der Einfluß von SCH 1000 auf die Amplitudenzahl

FREQUENZ

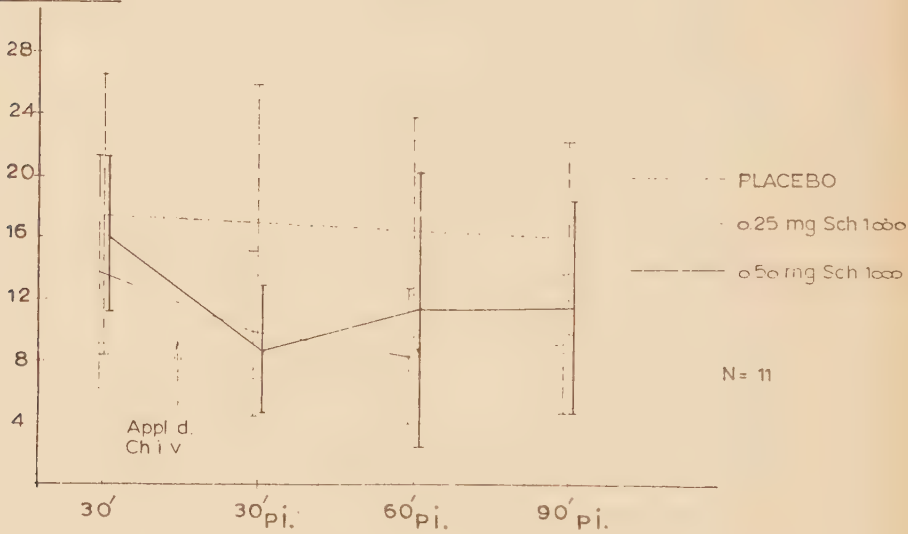


Abb. 3

		30'a.i.	30'p.i.	60'p.i.	90'p.i.	Gesamt
Placebo	$\bar{x}$	17,4	16,7	16,2	15,9	16,5
	$\pm s$	9,1	9,0	7,5	6,2	
0,25 mg SCH 1000	$\bar{x}$	13,6	9,7	8,2	9,0	10,2
	$\pm s$	7,5	5,4	4,4	4,5	
0,50 mg SCH 1000	$\bar{x}$	16,2	8,6	11,2	11,3	11,8
	$\pm s$	5,0	4,2	9,0	6,8	

Tabelle 1

Die spontanen Schwankungen zeigten mit und ohne Verabreichung der Chargen von Untersuchungstag zu Untersuchungstag keine Unterschiede. Auch die Prüfung Placebo gegen SCH 1000 insgesamt nach der Methode der linearen Kontraste zeigt bei einem Testwert von $F = 3,72$ keinen signifikanten Unterschied zwischen Abnahme der Frequenz nach Injektion von Placebo gegenüber Frequenzabnahme nach Injektion von SCH 1000.

Im Falle der 0,25 mg SCH 1000-Dosierung hatte nur ein Proband nach Injektion einen Frequenzanstieg gegenüber dem Ausgangswert. In der vorgegebenen Dosierung und Versuchsanlage läßt sich eine Wirkung von SCH 1000 auf die Amplitudenzahl der Dickdarmmotilität gegenüber Placebo nicht sichern, wobei zusätzlich eine Dosiswirkungsbeziehung fehlt.

Vergleicht man den 30-Minuten-Meßwert nach Injektion allein gegenüber dem 30-Minuten-Wert vor Injektion, so ergibt sich nach dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen für die 0,25 mg SCH 1000-Dosierung eine mit $p=1\%$ gesicherte Frequenzabnahme, während für die Placebocharge die Veränderung mit $p>10\%$ zufällig ist.

Die Friedman-Teste ergaben:

Placebo

Wie aus Tabelle 1 und Abb. 3 zu ersehen ist, ändert sich die Amplitudenzahl wie erwartet nur zufällig gegenüber dem Ausgangswert und bleibt nach der Placeboinjektion im Rahmen der spontanen Schwankungen konstant.

$\chi^2_r = 1,1727$, FG = 3; $2p>70\%$; nicht signifikant.

0,25 mg SCH 1000

Die drei Meßwerte sind dem medikationsfreien Ausgangswert gegenüber schwach signifikant erniedrigt und einander gleich.

$\chi^2_r = 8,3454$; FG = 3; $2p < 5\%$; signifikant.

0,50 mg SCH 1000

Ein Unterschied kann nicht gesichert werden.

$\chi^2_r = 5,9454$; FG = 3; $10\% < 2p < 20\%$; nicht signifikant.

II. Der Einfluß von SCH 1000 auf die mittlere Amplitudenhöhe

MITTLERE AMPLITUDE



Abb. 4

Friedman-Teste

Placebo : $\chi^2_r = 1,3636$; FG = 3; $2p > 70\%$; nicht signifikant.

0,25 mg : $\chi^2_r = 5,9181$; FG = 3; $10\% < 2p < 20\%$; nicht signifikant.
SCH 1000

0,50 mg : $\chi^2_r = 1,2000$; FG = 3; $2p > 70\%$; nicht signifikant.
SCH 1000

Tabelle 2

Wie aus Abbildung 4 und Tabelle 2 zu ersehen ist, ändert sich die mittlere Amplitudenhöhe bei keiner der drei Chargen nach Chargengabe signifikant gegenüber dem Vorwert; im Falle der Placebocharge und 0,50 mg SCH 1000 sind die Unterschiede in den 4 Messungen völlig zufallsbedingt. Im Falle der 0,25 mg SCH 1000-Dosierung ist lediglich der 60-Minuten-Wert p.i. gegenüber den anderen 3 Meßzeiten in nicht signifikanter Weise erniedrigt.

III. Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit

Tabelle 3 und Abb. 5 zeigen, daß sich keine Unterschiede zwischen den Chargen gegenüber den biologischen Schwankungen sichern lassen. Die große Probandenstreuung von Untersuchungstag zu Untersuchungstag, Wechselwirkung Probanden x Chargen, erklärt sich dadurch, daß sowohl bei der 0,25 mg als auch bei der 0,50 mg-Dosierung jeweils 4 Probanden ihre Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit nach Injektion gegenüber den Ausgangswerten vor Injektion vergrößert haben. Auch die Methode der linearen Kontraste liefert mit einem Testwert von $F = 2,50$ -

entsprechend $> 5\%$ - keinen signifikanten Unterschied zwischen Placebo und der SCH 1000-Charge im Gesamtdurchschnitt der 3 Messungen nach Injektion.

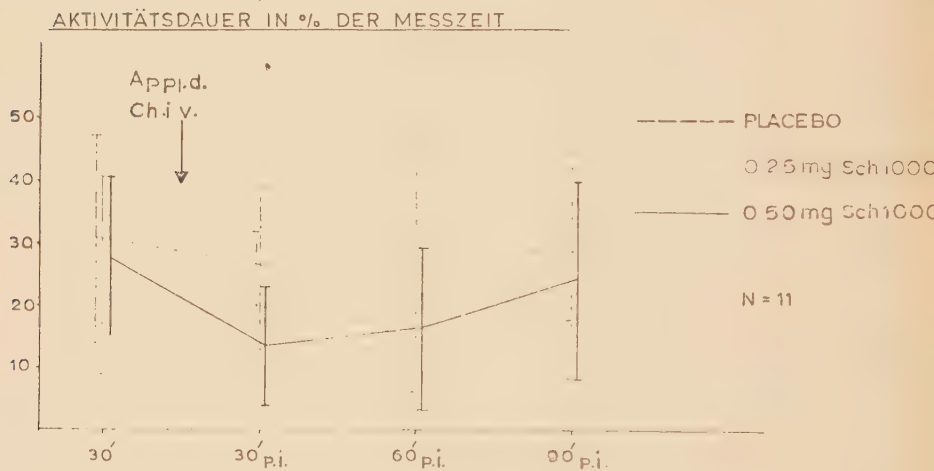


Abb. 5

		30'a.i.	30'p.i.	60'p.i.	90'p.i.	Gesamt
Placebo	$\bar{x}$	30,5	26,4	29,1	28,6	28,6
	$\pm s$	16,8	13,0	14,4	13,5	
0,25 mg SCH 1000	$\bar{x}$	24,6	19,3	14,8	18,8	19,4
	$\pm s$	15,9	12,0	8,8	9,6	
0,50 mg SCH 1000	$\bar{x}$	27,6	13,3	16,2	24,0	20,3
	$\pm s$	12,6	9,5	12,9	16,0	

Tabelle 3

IV. Motilitätsindex

MOTILITAS INDEX

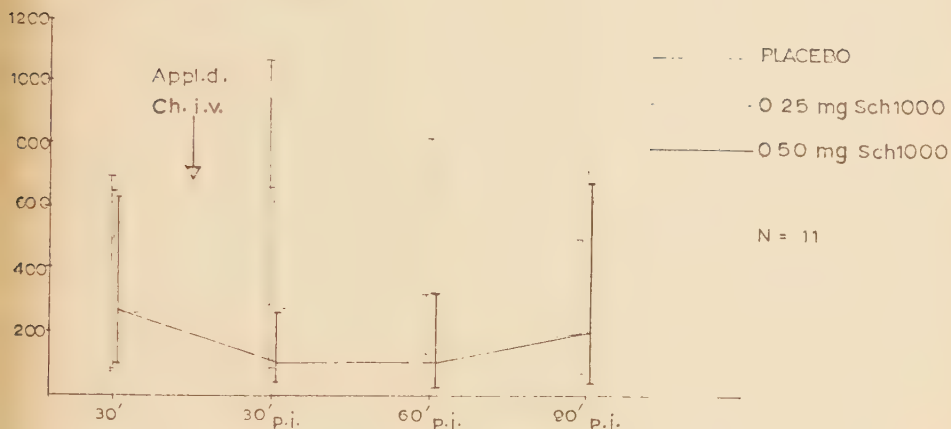


Abb. 6

Friedman-Teste

Placebo: $\chi^2_r = 2,7818$; FG = 3; $2p > 40\%$; nicht signifikant.

Motilitätsindex verändert sich nur zufallsbedingt gegenüber Vor-Injektionswert.

0,25 mg SCH 1000: $\chi^2_r = 1,4727$; FG = 3; $2p > 60\%$; nicht signifikant.

Änderung ist völlig zufallsbedingt gegenüber Wert a.i.

0,50 mg SCH 1000: $\chi^2_r = 8,1272$; FG = 3; $2p < 5\%$; signifikant.

Gegenüber dem Ausgangswert vor Injektion und dem 90-Minuten-Wert nach Injektion, die einander

gleichwertig sind, ist der Motilitätsindex an den Meßpunkten 30 Minuten und 60 Minuten nach Injektion, die einander gleichwertig sind, signifikant erniedrigt. Abb. 6 zeigt, daß sich der Unterschied gegenüber dem Probanden von Charge zu Charge nicht sichern läßt; auch nach der Methode der linearen Kontraste ergibt sich für den Unterschied Placebo gegenüber SCH 1000-Gesamtcharge ein nicht signifikanter Testwert von $F = 2,31$. Dagegen zeigt die Wechselwirkung Chargen x Messungen Signifikanz. Die Prüfung mittels DUNCAN-Test ergibt für die Messungen 30 Minuten vor Applikation und 90 Minuten nach Applikation keine mehr als zufälligen Unterschiede zwischen den 3 Chargen. 30 Minuten nach Applikation weist die 0,50 mg SCH 1000-Charge eine mit $p < 1\%$ signifikante Erniedrigung gegenüber der Placebo- und 0,25 mg SCH 1000-Charge auf, die einander statistisch mittelwertsgleich sind. 60 Minuten nach Applikation zeigen beide SCH 1000-Chargen eine mit $p < 1\%$ signifikante Mittelwertserniedrigung gegenüber der Placebocharge auf; die beiden SCH 1000-Dosierungen sind statistisch mittelwertsgleich.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Parameter Amplitudenzahl, mittlere Amplitudenhöhe, Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit und Motilitätsindex wurden zunächst pro Charge mit dem parameterfreien FRIEDMAN-Test geprüft. Signifikante Veränderungen zeigten die Amplitudenzahl bei der 0,25 mg SCH 1000-Charge, die Aktivitätsdauer in Prozent der Meßzeit bei der 0,50 mg SCH 1000-Charge und der Motilitätsindex bei der 0,50 mg SCH 1000-Charge.

Der Vergleich der 3 Chargen zusammen mittels parametrischer Varianzanalyse ergab nur für den Parameter Motilitätsindex eine mit $p < 1\%$ gesicherte Mittelwertsabnahme 30 Minuten nach Applikation der 0,50 mg SCH 1000-Charge gegenüber Placebo und eine ebenfalls mit $p < 1\%$ gesicherte Abnahme 60 Minuten nach Applikation sowohl der 0,25 mg-als auch der 0,50 mg SCH 1000-Charge gegenüber Placebo.

D i s k u s s i o n

In diesem Doppelblindversuch mit SCH 1000 an elf Probanden wurde gezeigt, daß schwach-signifikante Veränderungen der Parameter Amplitudenzahl, Aktivitätsdauer und Motilitätsindex auftreten. Dieses Resultat wirft zwei Fragen auf:

1. Bestand eine geeignete Versuchsanordnung
2. Sind weitere Untersuchungen mit SCH 1000 notwendig

Ad 1. Die endoluminale Druckmessung wurde mit druckstabilen dünnen Kathetern und kleinen Ballonen durchgeführt. Durch diese Anordnung wurde vermieden, daß eine Stimulierung der Darmwand erfolgt, wie etwa durch große Ballone. Gummiballone, die größer als 10 bis 12 mm sind, können allenfalls zur Schätzung des Dehnungswiderstandes der Darmmuskulatur herangezogen werden und finden heute allgemein keine Anwendung mehr (18,7,4,5). Andererseits haben die kleinen Ballone den Nachteil, daß neben der Aufzeichnung endoluminaler Druckänderungen auch Darmbewegungen registriert werden. Es wäre wünschenswert, isotone propulsive Darmwellen erfassen zu können.

Es werden auch sogenannte offene Sonden verwendet (open tipped tubes). Sie haben den Nachteil, daß ihr Lumen partiell oder ganz durch Schleimhaut, Sekret oder Kot verlegt werden und somit die Messung verfälscht werden kann (7 - Connell, 4,5).

Man kann die obigen Arten der Druckmessung mit einer Kine-radiographie kombinieren, wie es von Painter beschrieben wird. Es besteht dabei die Möglichkeit, auch isotone Kontraktionen zu registrieren, jedoch läßt sich diese Methode wegen der hohen Strahlenbelastung bei längeren Messungen nicht durchführen (7 - Hightower, 17,9,5). Es wäre denkbar, daß eine simultane Messung von Druck und Darm-muskelaktionspotentialen (BER = basic electrical rhythm), wie sie von Christensen (1,2) am Dünndarm und von Goodman (13) am Ösophagus vorgenommen wurde, eine exakte Analyse der Motilität ermöglicht.

Von Reinke und Rosenbaum (19) wurde eine Meßmethode mit extraluminarer Kraftübertragung für Tierversuche entwickelt. Mit dieser ist es möglich, die kontraktile Aktivität von Muskelfasergruppen der Längs- und Ringmuskulatur nahezu direkt zu messen. Von Couturier (6) wurden elektromyographische Messungen am Colon in situ ausgeführt. Er konnte trotz Simultanregistrierung mittels eines offenen Katheters die Relation zu Muskelkontraktionen nicht genau definieren. Obwohl die Druckmessung mit kleinen Ballonen noch die wenigsten Nachteile hat (7 - Connell), bleibt doch zu bedenken, daß immer nur die Aktivität eines Punktes im gesamten Darmabschnitt registriert wird, das sind die endoluminale Druckänderung wie auch die Darmbewegung. Daher ist es schwierig, über die Verhältnisse in anderen Segmenten Verlässliches auszusagen, besonders bei offenen Sonden, auch an Stellen, die nur zwei bis drei Millimeter von der Sondenspitze entfernt liegen (7 - Connell).

Intraluminale Druckmessungen sind nicht nur eine Funktion muskulärer Kontraktionen, sondern auch von Faktoren wie Art bzw. Konsistenz des Darminhaltes, des inneren Umrisses, der Oberfläche und des Durchmessers des Darmabschnittes, in dem die Messung vorgenommen wird (18). Weist ein Darmsegment ein weites Lumen auf, so kann eine Wandaktivität ohne Registrierung der intraluminalen Druckdifferenz erfolgen.

Obwohl die Probanden während der Messung genauestens beobachtet und Husten, Bauchdeckenspannung, vertiefte Atmung und Bewegung registriert wurden, wäre dennoch die Möglichkeit der Verwendung eines Stethographen zu bedenken. Im Gegensatz dazu macht Connell auf die von ihm beobachtete große Variation der Colon-Motilität eines Patienten von einem Tag auf den anderen aufmerksam. Der Unterschied an einem Tag über mehrere Stunden ist geringer. Die Bedeutung der Emotion, durch die Unterschiede von einem Tag zum anderen hervorgerufen werden, ist schlecht zu erfassen (3). Solange wir jedoch nicht über optimalere Meßmethoden verfügen, dürfte die von uns gewählte die günstigste darstellen (8).

Ad 2. Bauer, Kuhn und Stockhaus (12) nahmen Untersuchungen über die spasmolytische Wirkung von SCH 1000 an vier wachen Hunden mit Thiry-Vella-Schlingen vor. Vor Versuchsbeginn wurden die Hunde mit 0,2 mg/kg Combelen^(R) i.v. leicht sediert. Die Darmmotilität wurde mittels intraluminaler

Manometrie gemessen (Gummiballsonden).

Es ergaben sich bei den Mittelwerten folgende Resultate:

0,005 mg/kg gemessen an 3 Hunden 56 % Hemmung

0,01 mg/kg gemessen an 4 Hunden 74 % Hemmung

0,02 mg/kg gemessen an 4 Hunden 90 % Hemmung

Es trat zuerst die Spasmolyse und später eine Trachykardie auf.

ED 50, d.i. die Dosis, die jeweils die Kontraktion um 50 % vermindert, als Mittelwert von 4 Hunden errechnete sich 0,0035 mg/kg SCH 1000 i.v.

Demling, Classen und Mühlbach (7) untersuchten die Wirkung von i.v. verabreichtem SCH 1000 auf die Antrummotilität bei 20 Probanden. Es wurden 64 Versuche mit offenen Kuthetern unternommen und der Magen ständig durch Pentagastrininfusion gereizt. Der so angestiegene Motilitätsindex nahm nach i.v. Verabreichung von 0,5 mg SCH 1000 in der 90-minütigen Messungsperiode nicht deutlich ab. 1 mg SCH 1000 reduzierte die Magenmotilität signifikant. Beschwerden wie Kopfschmerzen und Blutdruckverringerung traten kaum auf. In genügend hohen Dosen wirkte also SCH 1000 auf die Antrum Muskulatur motilitätsvermindernd.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen sich wahrscheinlich nur im geringen Maße mit Störfaktoren und Imponderabilien der Versuchsanordnung erklären. Zu erwägen wäre eine höhere Dosierung von SCH 1000. Dieser müßten jedoch Untersuchungen über eventuell stärker auftretende Nebeneffekte angeschlossen werden.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Untersuchung des intravenös verabreichten Anticholinergikums SCH 1000 zeigen, daß die Amplitudenzahl und die Aktivitätsdauer bei der 0,25 mg Charge und der Motilitätsindex bei der 0,50 mg Charge schwach signifikant verändert sind. Der Vergleich der drei Chargen zusammen mittels parametrischer Varianzanalyse ergab nur für den Parameter - Motilitätsindex - eine mit $p < 1\%$ gesicherte Mittelwertsabnahme 30 Minuten nach Injektion der 0,50 mg und eine ebenfalls mit $p < 1\%$ gesicherte Abnahme 60 Minuten nach Injektion für 0,25 mg und 0,5 mg SCH 1000 Chargen gegenüber Placebo. Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Dosen für eine hemmende Wirkung auf die spontane Darmmotilität zu gering sind.

Literaturnachweis

1. Christensen, J., H.P. Schedl, J.A. Clifton:
The small intestinal basic electrical rhythm (slow wave) frequency gradient in normal men and in patients with a variety of diseases.
Gastroenterology 50 (1966), 309.
2. Christensen, J., A. Clifton:
Variations in the frequency of human duodenal basic electrical rhythm in health and disease.
Gastroenterology 51 (1966), 200.
3. Connell, A.M.:
The motility of the pelvic colon. Part I:
Motility in normals and in patients with asymptomatic duodenal ulcer.
Gut 2 (1961), 175.
4. Connell, A.M.:
Motility of pelvic colon. Part IV:
Abdominal pain associated with colonic hypermotility after meals.
Gut 6 (1965), 105.
5. Connell, A.M.:
The assessment of drugs on intestinal motility.
Tijdschrift voor Gastro-Enterologie 9 (1966), 38.
6. Couturier, D.:
Electromyography of the colon in situ. An experimental study in man and in the rabbit.
Gastroenterology 56 (1969), 317.
7. Demling, L., R. Ottenjann:
Gastrointestinal Motility.
Thieme, Stuttgart (1971), 187.
8. Demling, L., R. Ottenjann:
Gastrointestinal Motility.
Thieme, Stuttgart (1971), 9.
9. Dörfler, P.:
Über den Einfluß induzierter akuter Hypermagnesämie auf Rektummotilität.
Dissertation Erlangen (1969).
10. Engelhardt, A., H. Wick:
Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei Tropicinen und ihren quartären Derivaten.
Arzneimittelforschung 7 (1957), 217.
11. Engelhardt, A., H. Wick:
Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei spasmolytisch wirkenden basischen Estern und ihren quartären Derivaten.
Arzneimittelforschung 10 (1960), 763.

12. Exposé über SCH 1000; Biologische Forschung Pharmakologie Gruppe D. Wick, Boehringer/Ingelheim.
Unveröffentlicht (1968).
13. Goodman, E.N., A. Flood:
A method of studying motility in the esophagus by recording electrical potentials.
Amer. J. Dig. Dis. 11 (1966), 958.
14. Kuschinsky, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart (1967), 2.
15. Kuschinsky, G., H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart (1967), 11.
16. Lienert, G.A.:
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.
Anton Hain, Meisenheim am Glau (1962).
17. Painter, N.S., D. Obst:
The correlation of the pressures in the human colon with the shape of the colonic lumen as shown by cineradiography combined with simultaneous pressure recording.
Amer. J. Dig. Dis. 13 (1968), 468.
18. Parks, T.G., A.M. Connell:
Motility studies in diverticular disease of the colon.
Gut 10 (1969), 534.
19. Reinke, D.A., A.H. Rosenbaum:
Patterns of dog gastrointestinal force transducers.
Amer. J. Dig. Dis. 12 (1967), 113.

Meinen besonderen Dank für die Überlassung
und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich
Herrn Priv. Doz. Dr. R. Ottenjann ausdrücken.

Herrn Dr. P. Deyhle sei für die Anregungen
bei der Durchführung der Arbeit herzlichst
gedankt.

Lebenslauf

Ich wurde am 11.1.1943 als dritter von vier Söhnen des Internisten Dr. med. Hugo Walzel und seiner Ehefrau Bernhardine, geb. Zeidler, in Breslau geboren.

Nach unserer Vertreibung in den Westen 1945 besuchte ich in Regensburg vier Jahre, in Gloucester (England) ein Jahr die Volksschule. Meine Oberschulzeit verbrachte ich an der Oberrealschule Regensburg und der Donau Oberrealschule Kelheim, wo ich 1965 mein Abitur absolvierte. Ich immatrikulierte mich an der Universität Erlangen, wo ich mein Studium, mit Ausnahme von zwei Zwischensemestern in Innsbruck und Kiel, verbrachte und im Februar 1972 mit dem Staatsexamen beschloß.

